

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 SEP. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

Best Available Copy



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous Informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mm

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa  
N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES

DATE

2 FEV 2004

LIEU

75 INPI PARIS B

N° D'ENREGISTREMENT

0400973

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

- 2 FEV. 2004

PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 241125 D21334 AD

### 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU  
20, rue de Chazelles  
75847 PARIS CEDEX 17  
FRANCE

### Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

### 2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

*Demande de brevet initiale*

N°

Date

*ou demande de certificat d'utilité initiale*

N°

Date

Transformation d'une demande de

brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

### 3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Utilisation de composés dérivés d'indole pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage

### 4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation FRANCE

Date 10 09 2003

N°

0310460

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

### 5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale ☐ Personne physique

Nom  
ou dénomination sociale

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
(CNRS)

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACTERE SCIENTIFIQUE ET  
TECHNOLOGIQUE

Code APE-NAF

424980092

Domicile

Rue

3, rue Michel Ange 75016 PARIS

ou

siège

Code postal et ville

Pays

Nationalité

FRANCE

N° de téléphone (facultatif)

Française

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**  
BREVET

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES  
DATE

LIEU **2 FEV 2004**

**75 INPI PARIS B**

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

**0400973**

DB 540 W / 030103

<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		<b>241125 D21334 AD</b>	
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société		Cabinet REGIMBEAU	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	20, rue de Chazelles	
	Code postal et ville	75847 PARIS CEDEX 17	
	Pays		
N° de téléphone (facultatif)		01 44 29 35 00	
N° de télécopie (facultatif)		01 44 29 35 99	
Adresse électronique (facultatif)		info@regimbeau.fr	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		<b>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</b>	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		<b>Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec la		<input type="checkbox"/>	

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

Page suite N° ... / ...

3 3



REMISE DES PIÈCES  
DATE  
LIEU  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

**2 FEV 2004**  
**75 INPI PARIS B**  
**0400973**

Réservé à l'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W / 011001

**Vos références pour ce dossier (facultatif)**

**4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

241125 D21334 AD

Pays ou organisation  
Date  
N°

Pays ou organisation  
Date  
N°

Pays ou organisation  
Date  
N°

**5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)**

☒ **Personne morale** ☐ **Personne physique**

Nom ou dénomination sociale  
Prénoms  
Forme juridique  
N° SIREN  
Code APE-NAF

ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACTERE SCIENTIFIQUE, CULTUREL, PROFESSIONNEL

Domicile ou siège  
Rue  
Code postal et ville  
Pays

Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5

Nationalité  
N° de téléphone (facultatif)  
N° de télécopie (facultatif)  
Adresse électronique (facultatif)

FRANCE  
Française

**5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)**

☐ **Personne morale** ☐ **Personne physique**

Nom ou dénomination sociale  
Prénoms  
Forme juridique  
N° SIREN  
Code APE-NAF

Domicile ou siège  
Rue  
Code postal et ville  
Pays

Nationalité  
N° de téléphone (facultatif)  
N° de télécopie (facultatif)  
Adresse électronique (facultatif)

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)**

**VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI**

L'invention se rapporte à une nouvelle utilisation de composés dérivés d'indole pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage.

Certains composés dérivés d'indole tels que les dérivés d'ellipticine et d'aza-  
5 ellipticine sont déjà connus en tant que molécules intercalantes pour corriger le dysfonctionnement de l'expression génétique, notamment la réplication. Elles ont été plus spécifiquement décrites pour le traitement de maladies telles que le cancer, la leucémie et le SIDA (FR 2 627 493, FR 2 645 861, FR 2 436 786).

Le processus d'épissage intracellulaire consiste à éliminer les introns des  
10 ARN pré-messagers de façon à produire un ARN messagers mature exploitable par la machinerie de traduction de la cellule (Sharp, P.A. (1994). Split genes and RNA splicing. Cell 77, 805-815). Dans le cas d'épissages alternatifs, un même précurseur peut être à l'origine d'ARN messagers codant pour des protéines ayant des fonctions distinctes (Black, D.L. Mechanisms of Alternative Pre-Messenger RNA Splicing.  
15 Annu.Rev.Biochem.2003.In press). La sélection précise des sites d'épissage 5' et 3' est donc un mécanisme générateur de diversité et peut conduire à une régulation de l'expression des gènes en fonction du type de tissu ou au cours du développement d'un organisme. Parmi les facteurs impliqués dans cette sélection, on trouve une famille de protéines appelées SR, caractérisées par la présence d'un ou deux  
20 domaine(s) de liaison à l'ARN de type-RRM et un domaine riche en résidus arginine et sérine appelé domaine RS (Manley, J.L. and Tacke, R. (1996). SR proteins and splicing control. Genes Dev. 10, 1569-1579). En se fixant sur de courtes séquences exoniques ou introniques du pre-mRNA, appelées ESE (Exonic Splicing Enhancer) ou ISE (Intronic Splicing Enhancer), les protéines SR sont  
25 capables d'activer, de façon dose-dépendante, des sites d'épissages suboptimaux et de permettre l'inclusion d'exons (Graveley, B.R. Sorting out the complexity of SR protein functions. FPLA.2000. 6 1197-1211). L'activité d'une protéine SR dans

forme de variants d'épissage alternatif (Ewing, B. and Green, P. Analysis of expressed sequence tags indicates 35,000 human genes. *Nat.Genet.*2000. 25, 232-234). Ce mécanisme est donc une cible privilégiée d'altérations qui peuvent affecter les facteurs impliqués dans la régulation de l'épissage et de mutations qui touchent  
 5 les séquences nécessaires à cette régulation. A l'heure actuelle, on estime qu'environ 50 % des mutations ponctuelles responsables de maladies génétiques induisent un épissage aberrant. Ces mutations peuvent interférer avec l'épissage en inactivant ou en créant des sites d'épissage, mais aussi en modifiant ou en générant des éléments régulateurs de type « Splicing Enhancer » ou « Splicing Silencer »  
 10 dans un gène particulier (Cartegni, L. et al., Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat.Rev.Genet.*2002. 3, 285-298).

Les stratégies actuellement développées pour corriger ces défauts d'épissage reposent sur l'utilisation de différents types de molécules.

Une stratégie visant au développement de nouvelles molécules permettant de  
 15 corriger ou d'éliminer les épissages anormaux reposent par exemple sur la surexpression de protéines qui interfèrent avec ce type d'épissage (Nissim-Rafinia, M. et al., Cellular and viral splicing factors can modify the splicing pattern of CFTR transcripts carrying splicing mutations. *Hum.Mol.Genet.*2000. 9, 1771-1778 ; Hofmann, Y. et al., Htra2-beta 1 stimulates an exonic splicing enhancer and can  
 20 restore full-length SMN expression to survival motor neuron 2 (SMN2). *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*2000. 97, 9618-9623).

Une autre stratégie repose sur l'utilisation d'oligonucléotides antisens (Sazani, P. et al., Systemically delivered antisense oligomers upregulate gene expression in mouse tissues. *Nat.Biotechnol.*2002. 20, 1228-1233 ; Sazani, P. and  
 25 Kole, R. Modulation of alternative splicing by antisense oligonucleotides. *Prog.Mol.Subcell.Biol.*2003. 31, 217-239) ou de PNA (Cartegni, L. et al., Correction of disease-associated exon skipping by synthetic exon-specific activators. *Nat.Struct.Biol.*2003. 10, 120-125) permettant respectivement d'inhiber ou d'activer un évènement d'épissage.

30 Une autre stratégie encore repose sur l'identification de composés qui influencent l'efficacité d'épissage du pré-mRNA d'intérêt (Andreassi, C. et al., Aclarubicin treatment restores SMN levels to cells derived from type I spinal

muscular atrophy patients. Hum.Mol.Genet.2001. 10, 2841-2849).

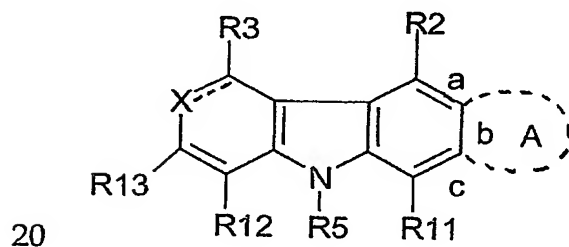
Enfin, une stratégie basée sur l'utilisation de l'épissage en trans pour remplacer des exons mutés a été décrite (Liu, X. et al., Partial correction of endogenous DeltaF508 CFTR in human cystic fibrosis airway epithelia by spliceosome-mediated RNA trans-splicing. Nat.Biotechnol. 2002. 20, 47-52).

Un des inconvénient des stratégies développées et citées ci-avant pour corriger ou éliminer les épissages anormaux est leur coût de production. En effet, le coût de production des oligonucléotides antisens qui doivent être modifiés pour améliorer leur stabilité ou encore celui des molécules de type PNA est élevé.

Un autre inconvénient des stratégies développées et citées ci-avant est qu'elles requièrent l'utilisation de vecteurs d'expression, comme par exemple pour la stratégie basée sur l'utilisation de l'épissage en trans.

Les inventeurs se sont donnés pour but de trouver d'autres molécules ayant la capacité d'inhiber les processus d'épissage des ARN pré-messagers, et ne présentant pas les inconvénients des molécules de l'art antérieur.

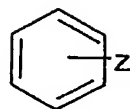
Ainsi la présente invention concerne l'utilisation de composés dérivés d'indole tels que dérivés de benzo-indole ou de pyrido-indole correspondant à la formule I suivante :



Formule I

lorsque le cycle A est en position b : X représente N, NR<sub>4</sub> ou CR<sub>4</sub>  
et le cycle A correspond à

et le cycle A correspond à



dans laquelle:

- 5 X représente N, CR<sub>4</sub> ou NR<sub>4</sub>,

===== représente une double liaison lorsque X représente CR<sub>4</sub> ou N, et représente une simple liaison lorsque X représente NR<sub>4</sub>,

R<sub>1</sub> représente :

- 10 • un atome d'hydrogène ou d'halogène sélectionné dans le groupe F, Cl, Br et I, ou un groupement -C=N-OH ou -O-C(=O)(CH<sub>3</sub>) ou -C≡N, ou

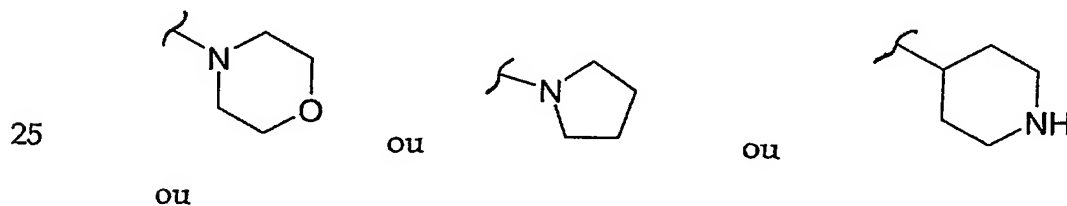
- un groupement -N-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

où R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle de C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, et

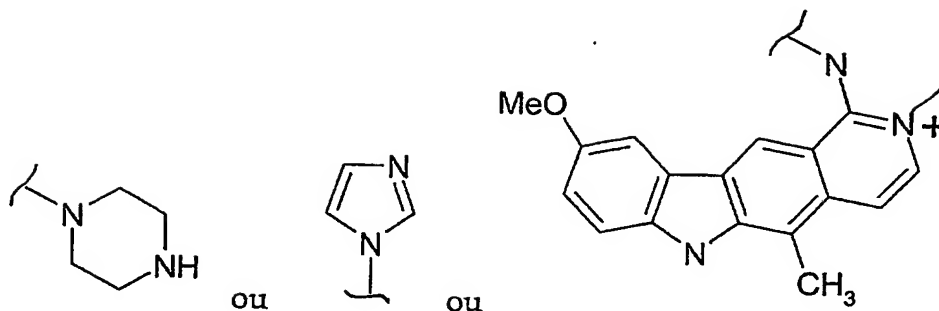
- 15 R<sub>7</sub> représente :

- un atome d'hydrogène,
- un cycle en C<sub>6</sub>, saturé ou insaturé, comportant éventuellement un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, ou

- 20 • un groupement alkyle de C<sub>1</sub> à C<sub>13</sub> linéaire ou ramifié et/ou insaturé, dans lequel un ou plusieurs atomes de carbone peut être substitué par un atome d'azote et étant éventuellement substitué par un groupement tel que :







5 ledit groupement étant éventuellement substitué par un groupement alkyle en C1 à C3 lui-même éventuellement substitué par un groupement amine,

- un groupement -NH-R8

où R8 représente un groupement alkyle-N-R9R10

10 où le groupement alkyle représente un groupement de C1 à C13 éventuellement insaturé et/ou substitué par un groupement alkyle en C1 à C3 et/ou un groupement hydroxyle,

R9 et R10 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C1 à C4 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxyle et/ou oxo,

15 R2 représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou un groupement -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

R3 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène tel que F, Cl, Br, I, ou un groupement méthyle, amine ou méthoxyméthyle ou -NH-R8 tel que défini précédemment,

20 R4 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle ou alkyle en C1-C6 ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle,

R5 représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou méthoxyméthyle,

R6 représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle ou méthyle ou -

les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés, leurs isomères et/ou mélanges de ceux-ci,

pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage.

5

Le premier avantage lié à l'utilisation de dérivés d'indole tels que dérivés de benzo-indole ou de pyrido-indole selon l'invention pour corriger les défauts d'épissage est d'ordre financier. En effet, le coût de production de ces molécules est bien inférieur à celui des oligonucléotides antisens ou encore à celui des molécules

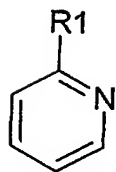
10 hybrides de type PNA.

Le second avantage des dérivés d'indole selon l'invention tient à leur facilité d'administration et au fait que cette stratégie de traitement ne requiert pas l'utilisation de vecteurs d'expression.

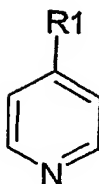
La pénétration des molécules selon l'invention à l'intérieur des cellules et  
15 leur ciblage vers des tissus particuliers peuvent être effectués soit en utilisant des polymères (Uekama, K. et al., Cyclodextrins in drug carrier systems. Crit.Rev.Ther.Drug Carrier.Syst. 1987. 3, 1-40) soit des vecteurs tels que peptides ou lipides (Prochiantz, A. Getting hydrophilic compounds into cells: lessons from homeopeptides. Curr.Opin.Neurobiol. 1996. 6, 629-634 et Vives, E. et al., A  
20 truncated HIV-1 Tat protein basic domain rapidly translocates through the plasma membrane and accumulates in the cell nucleus. J.Biol.Chem. 1997. 272, 16010-16017) ou soit encore des particules telles que les nanoparticules et les liposomes (Douglas, S.J. et al., Nanoparticles in drug delivery. Crit.Rev.Ther.Drug Carrier.Syst. 1987. 3, 233-261 et Gregoriadis, G. et al., Liposomes in drug delivery.  
25 Clinical, diagnostic and ophthalmic potential. Drugs 1993. 45, 15-28).

Dans un mode de réalisation préférentiel, les dérivés de benzo-indole sont des dérivés de pyrido-carbazole, et dans la formule I, lorsque X représente CR<sub>4</sub>, le cycle A représente

30



ou



R1 représente un groupement -N-R6R7 ou -NH-R8, un atome d'hydrogène, un groupement -C=N-OH ou -O-C(=O)(CH<sub>3</sub>) ou -C ≡ N,

5 R3 représente un atome d'hydrogène,

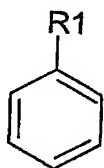
R4 représente un groupement hydroxy ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle,

R13 représente un atome d'hydrogène, et

10 R2, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 et R12 sont tels que définis dans la formule I précédente.

Dans un autre mode de réalisation préférentiel, les dérivés de benzo-indole sont des dérivés de benzo-carbazole, et dans la formule I, lorsque X représente CR<sub>4</sub>, le cycle A représente

15



20 R1 représente -NH-R8,

R2 représente un groupement méthyle,

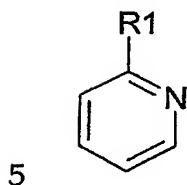
R3 représente un atome d'hydrogène,

R4 représente un groupement hydroxyle ou méthoxy.

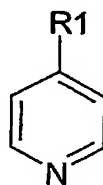
R12 et R11 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou

un groupement méthyle.

Dans un autre mode de réalisation préférentiel, les dérivés de pyrido-indole sont des dérivés de pyrido-pyrrolo-isoquinoline, et dans la formule I, lorsque X représente N ou NR<sub>4</sub>, le cycle A représente



ou



R1 représente un atome de chlore, un groupement amine, -N-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NH-R<sub>8</sub>,

R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

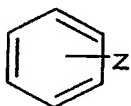
R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement NH-R<sub>8</sub>,

10 R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

R5 et R11 représentent un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et

R6, R7, R8, R9, R10, R12 et R13 sont tels que définis dans la formule I précédente.

15 Dans encore un autre mode de réalisation préférentiel, les dérivés de pyrido-indole sont des dérivés de benzo-pyrido-indole, et dans la formule I, lorsque X représente N ou NR<sub>4</sub>, le cycle A représente



R3 représente un atome de chlore, un groupement amine, un groupement -NH-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NH-R<sub>8</sub>,

20 R4 représente un atome d'hydrogène,

R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

R2 et R11, lorsqu'ils sont représentés, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

R13 représente un atome d'hydrogène, et

25 Z, R6, R7, R8, R9, R10 et R12 sont tels que définis dans la formule I précédente.

Les composés préférentiels sont :

- la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(2-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
- l'ester de l'acide 9-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl acétique,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,6-b]carbazol-9-ol,
- la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbaldéhyde oxime,
- la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N\*1\*,N\*1\*-Diéthyl-N\*4\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium,
- la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine.
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,5,5-tétraméthyl-1,3-dioxane-4-yl)-amine.

- le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- le 2-[(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino-éthanol,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
- N\*1\*-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N\*1\*-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N\*3\*-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N\*1\*,N\*1\*-diéthyl-butane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrido[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine,

- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine,
- 5 • la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10 • la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl)-éthyl)-amine,
- le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-diol,
- 15 • le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine,
- la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- 20 • la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine,
- le 8-méthyl-11-(3-méthylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 25 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine.

- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol,
- la -(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-
- 10 propane-1,3-diamine,
- l'ester éthylique de l'acide 5-(7-chloro-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoïque,
- la N'-(10,11-diméthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-
- 20 propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-
- 30 propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,



- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 11-(3-diméthylamino-propylamine)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N'-(3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine.

- le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3]indol-3-ol,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 10 • la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane,
- la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
- 20 • la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N\*1\*-méthyl-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine.

Dans un autre mode de réalisation très préférentiel, les dérivés de pyrido-  
30 carbazole sont choisis dans le groupe constitué par :

- la N'-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- l'ester de l'acide 9-hydroxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl acétique,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,6-b]carbazol-9-ol,
- la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbaldéhyde oxime,
- la N'(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-  
5 propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-  
propane-1,3-diamine,
- l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N\*1\*,N\*1\*-Diéthyl-N\*4\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-  
10 yl)-pentane-1,4-diamine,
- la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-  
pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-  
ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium,
- 15 • la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-  
amine,
- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-  
pipéridin-4-yl)-amine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-  
20 ylamino)-propyl]-succinamique,
- le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-  
N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-  
25 b]carbazol-9-ol,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,5,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-

- la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 5 • la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine,
- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10 • la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine,
- la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-éthane-1,2-diamine,
- 15 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
- le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-diol,
- 20 • le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 25 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 30 • la N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
  - le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- 5
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine.
- 10
- Dans un mode de réalisation très préférentiel, les dérivés de benzo-carbazole sont :
- la N'-(2-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine.
- 15
- Dans encore un autre mode de réalisation très préférentiel, les dérivés de pyrido-pyrrolo-isoquinoline sont choisis dans le groupe constitué par :
- la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
  - N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 20
- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
  - l'acide N-éthyl-N(3-6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
  - le 2-{(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino-éthanol,
- 25
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine.

- la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrido[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine,
- la 6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-11-ylamine,
- 10 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*,N\*10\*-Bis-(3-diéthylamino-propyl)-3,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine,
- la N'-(10,11-diméthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fuoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine.

25 Dans un autre mode de réalisation très préférentiel, les dérivés de benzo-pyrido-indole sont choisis dans le groupe constitué par :

- la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 30 • le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol,

- la -(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
- l'ester éthylique de l'acide 5-(7-chloro-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoïque,
- 5 • le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 11-(3-diméthylamino-propylamine)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 10 • la N'-(3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-15 2-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 20 • la 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-25 propane-1,3-diamine,
- la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine.

- la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5    • la N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 10   • la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- 15   • le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane,
- 20   • la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
- 25   • la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N\*1\*-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 30   • la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,



- la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine,
- le 8-méthyl-11-(3-méthylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol.

5

Dans un mode de réalisation encore plus préférentiel, les dérivés d'indole sont choisis dans le groupe constitué par :

- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- 10 • le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl)-éthyl)-amine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 15 • la -(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
- la 7-(3-diéméthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la 11,11-diéthyl-11'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine.

- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido [4,3]indol-3-ol,
- la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine.

Dans un mode de réalisation préférentiel, les composés selon l'invention ont la capacité d'inhiber les processus d'épissage des ARN pré-messagers qui sont soit  
 10 constitutifs, soit, de manière plus spécifique, dépendants de séquences régulatrices appelées ESE (Exonic Splicing Enhancer), ISE (Intronic Splicing Enhancer), ESS (Exonic Splicing Silencer) et ISS (Intronic Splicing Silencer).

Dans un mode de réalisation encore plus préférentiel, les processus d'épissage sont soit constitutifs et/ou soit dépendants de séquences régulatrices  
 15 ESE.

Dans un autre mode de réalisation préférentiel selon l'invention, les maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage sont notamment le syndrome de frasier, la démence fronto-temporale, le parkinson lié au chromosome  
 20 17, l'encéphalopathie, la mucoviscidose atypique, des neuropathologies, et certains cancers dans lesquelles le processus global de l'épissage est affecté.

Dans un mode de réalisation selon l'invention, ledit médicament comprend également un excipient permettant de formuler les composés selon la formule I et ledit médicament se présente sous forme solide ou liquide pour être préparé et  
 25 administré par voie intraveineuse.

Les composés selon l'invention seront administrés de préférence par voie intraveineuse à une concentration de 80-100 mg/m<sup>2</sup> (cf. Paoletti C. *et al.*, Antitumor activity, pharmacology, and toxicity of ellipticine, ellipticinium, and 9-hydroxy derivatives : preliminary clinical trials of 2-methyl-9-hydroxy ellipticinium (NSC  
 30 264-137) in recent results in Cancer Research, vol 74, pp108-123, 1980, G. Mathé and F.M. Muggia, Eds (Springer-Verlag Pbl). La concentration sera choisie par

l'homme du métier selon l'organe ou tissu à traiter, l'état d'avancement de la maladie, et le mode de ciblage utilisé.

## 5 Description des figures :

Figure 1 : Analyse des produits d'épissage de l'ARN pré-messager Minx obtenus in vitro en présence de différents composés. La structure des différents produits d'épissage est indiquée. Le trait représente l'intron soit sous forme linéaire ou en lasso (\*). Les rectangles représentent les deux exons du Minx.

Figure 2 : Analyse des produits d'épissage de l'ARN pré-messager M3S1 obtenus in vitro en présence de différents composés. La structure des différents produits d'épissage est indiquée. Les rectangles sont les exons. La partie noire du rectangle représente l'ESE. Le trait représente l'intron soit sous forme linéaire ou en lasso (\*).

Figure 3 : Analyse de la formation des complexes d'épissage sur l'ARN pré-messager M3S1 en présence de différents composés.

20

Figure 4 : (A) Structure du transgène et les deux types de transcrits produits par épissage alternatif. Les flèches indiquent la position des amorces utilisées pour la PCR.

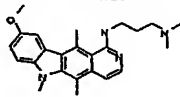
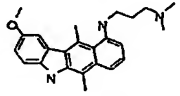
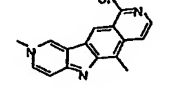
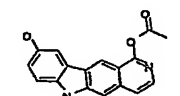
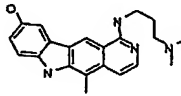
(B) Analyse en gel d'agarose 2% des produits de PCR. M indique les marqueurs ADN correspondant à des multiples de 100 paires de bases (pistes 1 et 6). Les PCR sont effectuées sur des ARNs issues de cellules non traitées (pistes 2 et 3), traitées par 1  $\mu$ M du composé C1 (piste 4) ou par 1  $\mu$ M de l'actinomycine D (piste 5).

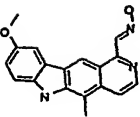
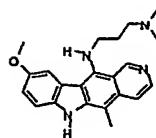
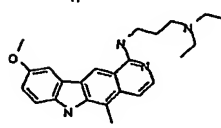
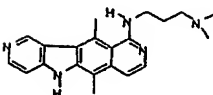
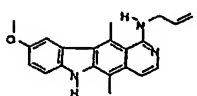
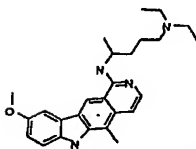
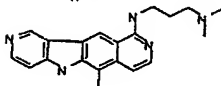
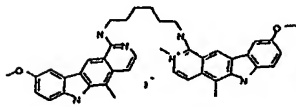
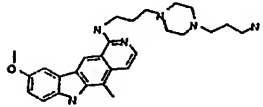
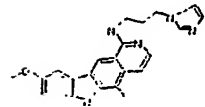
25

Exemple 1 : Inhibition in vitro de l'épissage de deux types de pré-ARNm modèles

Les composés présentés dans les Tableaux 1 et 2 ci-après ont été testés dans des gammes de concentration de 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M et 100  $\mu$ M, et sont sélectionnés dans un premier temps sur la base de leur capacité d'inhiber, in vitro, l'épissage de deux types de pré-ARNm modèles.

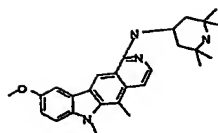
Tableau 1 :

CODE des MOLECULES	FORMULE CHIMIQUE	NOMENCLATURE
C1		N'-(9-Methoxy-5,6,11-trimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-dimethylpropane-1,3-diamine
C2		N'-(2-Methoxy-6,11-dimethyl-5H-benz[6,5-b]carbazol-10-yl)-N,N-dimethylpropane-1,3-diamine
C3		10-Chloro-2,8-dimethyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline
C4		Acetic acid 9-hydroxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl ester
C5		1-(3-Dimethylamino-propylamino)-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol

			<b>C6</b>	9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbaldehyde oxime
5			<b>C7</b>	N'-(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
			<b>C8</b>	N,N-Diethyl-N'-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine
10			<b>C9</b>	N'-(8,11-Dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine
			<b>C10</b>	Allyl-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine
15			<b>C11</b>	N*1*,N*1*-Diethyl-N*4*-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine
			<b>C12</b>	N,N-Dimethyl-N'-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine
20			<b>C13</b>	9-Methoxy-1-[6-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium; iodide
			<b>C14</b>	{3-[4-(3-Amino-propyl)-piperazin-1-yl]-propyl}-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine
25			<b>C15</b>	(3-Imidazol-1-yl-propyl)-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine

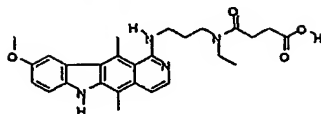
5

C16



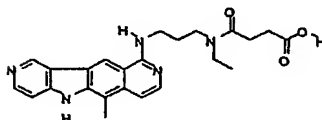
(9-Methoxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-amine

C17



N-Ethyl-N-[3-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamic acid

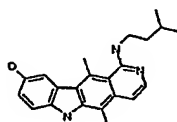
C18



N-Ethyl-N-[3-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamic acid

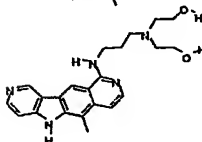
10

C19



5,11-Dimethyl-1-(3-methyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol

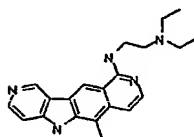
C20



2-[(2-Hydroxy-ethyl)-(3-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl)-amino]-ethanol

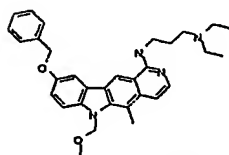
15

C21



N,N-Diethyl-N'-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-ethane-1,2-diamine

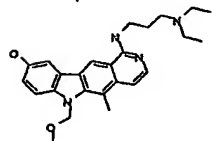
C22



N'-(9-Benzyloxy-6-methoxymethyl-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diethyl-propane-1,3-diamine

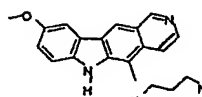
20

C23



1-(3-Diethylamino-propylamino)-6-methoxymethyl-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol

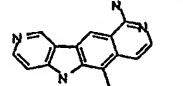
C24



9-Methoxy-5-methyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole

25

C25

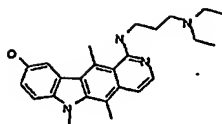


N'1'-(6-Methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine

30

27

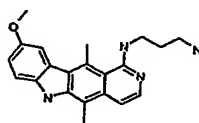
C26



1-(3-Diethylamino-propylamino)-5,6,11-trimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol

5

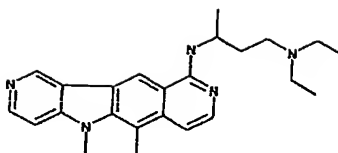
C27



N\*1\*-(9-Methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine

10

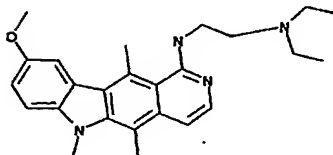
C28



N\*3\*-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N\*1\*,N\*1\*-diéthyl-butane-1,3-diamine

20

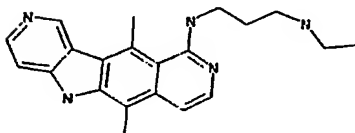
C29



N,N-Diethyl-N'-(9-methoxy-5,6,11-trimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-ethane-1,2-diamine

25

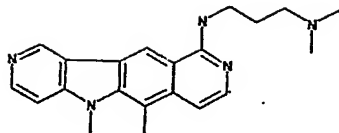
C30



N-(6,11-Dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-ethyl-propane-1,3-diamine

5

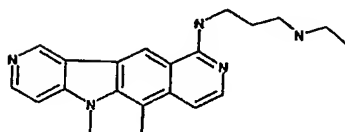
C32



N'-(5,6-Dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine

10

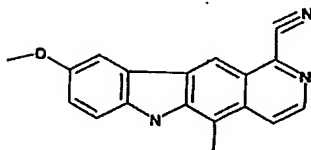
C33



N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine

15

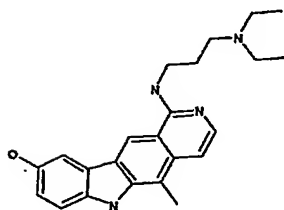
C34



9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile

20

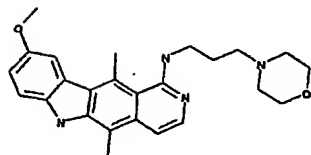
C35



1-(3-Diethylamino-propylamino)-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol

25

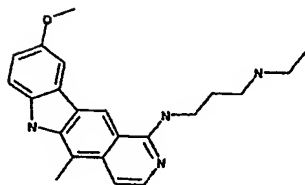
C36



(9-Methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine

30

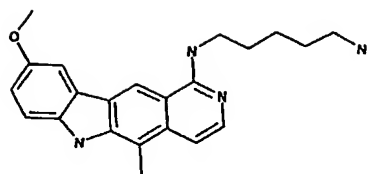
C37



N-Ethyl-N'-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine



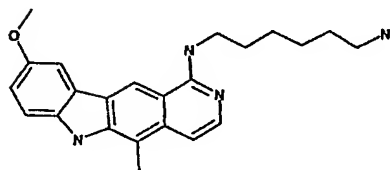
C38



N\*1\*-(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine

5

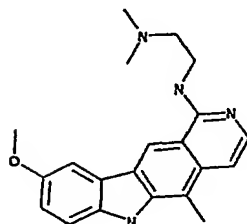
C39



N\*1\*-(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine

10

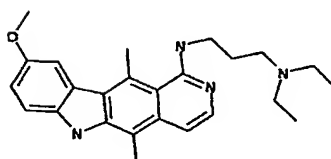
C40



N'-(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-dimethylethane-1,2-diamine

15

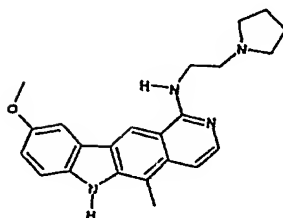
C41



N,N-Diethyl-N'-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine

20

C42

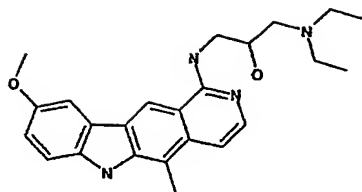


(9-Methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-amine

25

5

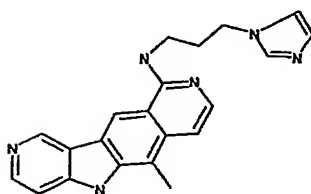
C44



1-Diethylamino-3-(9-methoxy-5-methyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol

10

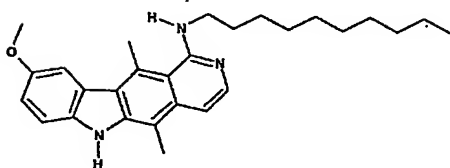
C45



(3-Imidazol-1-yl-propyl)-(6-methyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine

15

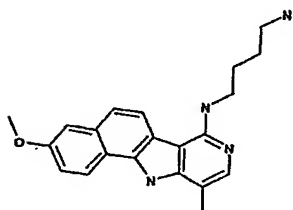
C46



Decyl-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine; compound with but-2-enedioic acid

20

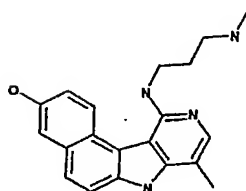
C47



N\*1\*-(3-Methoxy-10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine

25

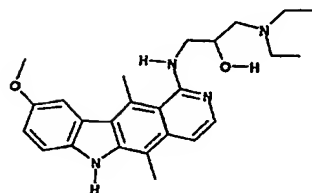
C48



8-Methyl-11-(3-methylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

30

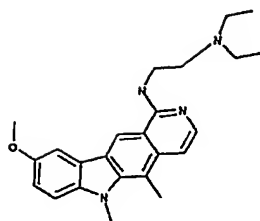
C49



1-Diethylamino-3-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol

5

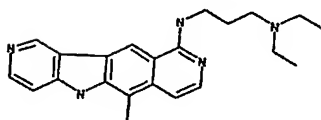
C50



N,N-Diethyl-N'-(9-methoxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-ethane-1,2-diamine

10

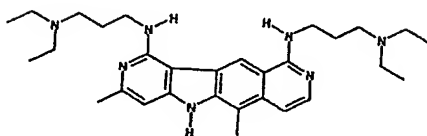
C51



N,N-Diethyl-N'-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine

15

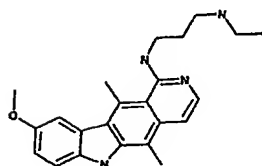
C52



N\*1\*,N\*10\*-Bis-(3-diethylamino-propyl)-3,6-dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine

20

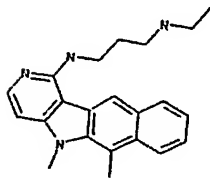
C53



N-Ethyl-N'-(9-methoxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine

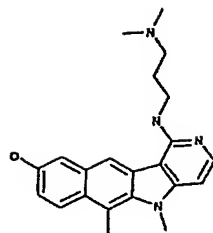
25

C54



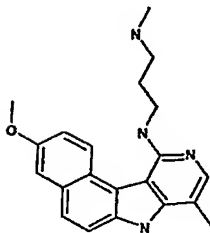
N-(5,6-Dimethyl-5H-benzof[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N'-ethyl-propane-1,3-diamine

C56



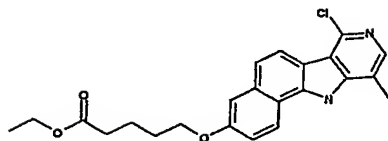
1-(3-Dimethylamino-propylamino)-5,6-dimethyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol

C57



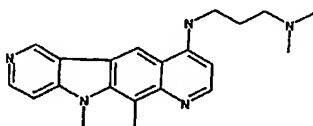
N-(3-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-methyl-propane-1,3-diamine

C58



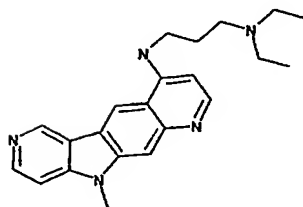
5-(7-Chloro-10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoic acid ethyl ester

C59



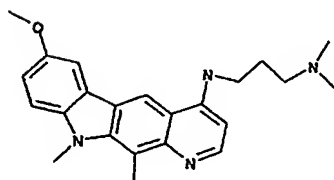
N,N-Diethyl-N'-(7-methoxy-10,11-dimethyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine

C60

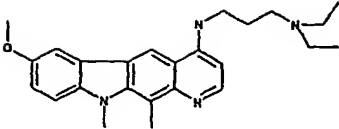
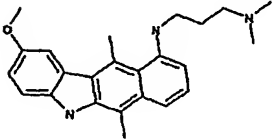
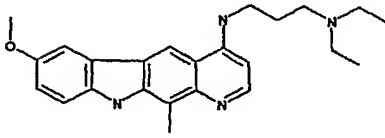
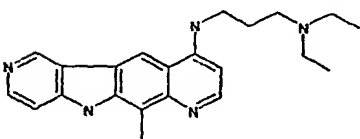
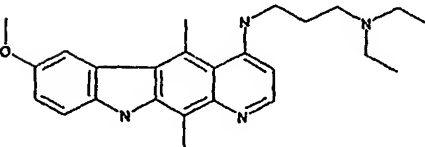


N,N-Diethyl-N'-(11-methyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine

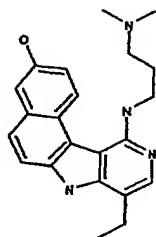
C61



N,N-Diethyl-N'-(7-methoxy-10,11-dimethyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine

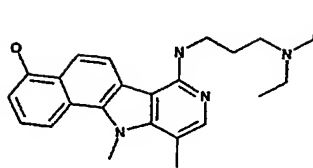
- 5
- C62
- 
- N,N-Diethyl-N'-(7-methoxy-10,11-dimethyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine
- 10
- C63
- 
- 1-(3-diméthylamino-propylamino)-C 5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol
- 15
- C64
- 
- N,N-Diethyl-N'-(7-methoxy-11-methyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine
- 20
- C65
- 
- N,N-Diethyl-N'-(10-methyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine
- 25
- C66
- 
- N,N-Diethyl-N'-(7-methoxy-5,11-dimethyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine

C68



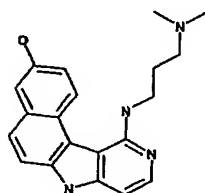
11-(3-Dimethylamino-propylamino)-8-ethyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

C69



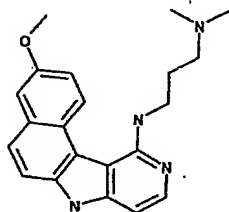
7-(3-Diethylamino-propylamino)-10,11-dimethyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol

C70



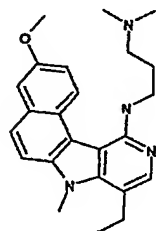
11-(3-Dimethylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

C71



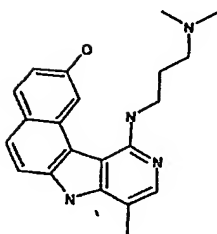
N'-(3-Methoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine

C72



N'-(8-Ethyl-3-methoxy-7-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine

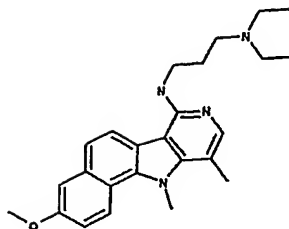
C73



11-(3-Dimethylamino-propylamino)-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol

35

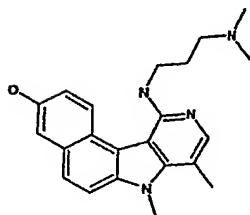
C74



N,N-Diethyl-N'-(3-methoxy-10,11-dimethyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine

5

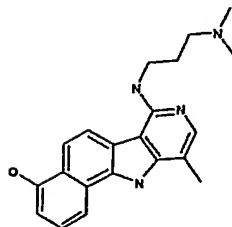
C75



11-(3-Dimethylamino-propylamino)-7,8-dimethyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

10

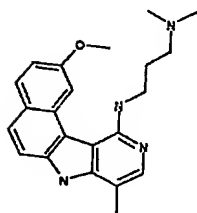
C76



7-(3-Dimethylamino-propylamino)-10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol

15

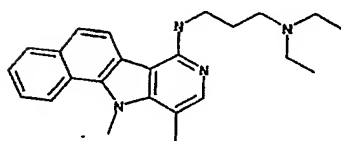
C77



N'-(2-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethylpropane-1,3-diamine

20

C78



N'-(10,11-Dimethyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diethylpropane-1,3-diamine

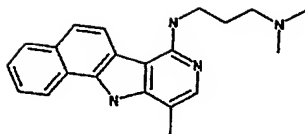
25

C79



N'-(7,3-Dimethyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diethylpropane-1,3-diamine

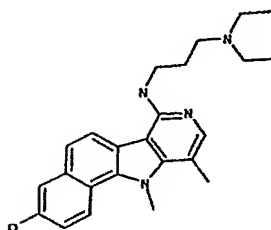
C80



N,N-Dimethyl-N'-(10-methyl-11H-benz  
o[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propan  
e-1,3-diamine

5

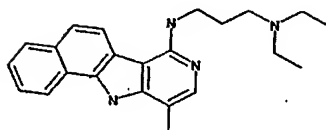
C81



7-(3-Diethylamino-propylamino)-10,1  
1-dimethyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b  
]indol-3-ol

10

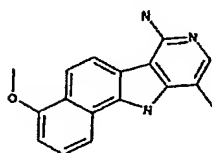
C82



N,N-Diethyl-N'-(10-methyl-11H-benzo  
[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane  
-1,3-diamine

15

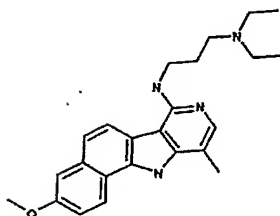
C83



4-Methoxy-10-methyl-11H-benzo[g]pyr  
ido[4,3-b]indol-7-ylamine

20

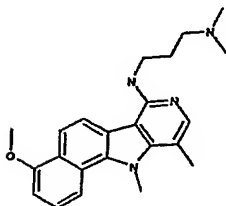
C84



N,N-Diethyl-N'-(3-methoxy-10-methyl  
-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-y  
l)-propane-1,3-diamine

25

C85



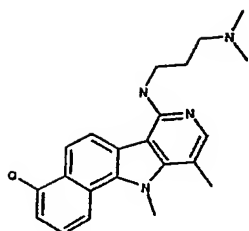
N'-(4-Methoxy-10,11-dimethyl-11H-be  
nzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-  
dimethyl-propane-1,3-diamine

30



5

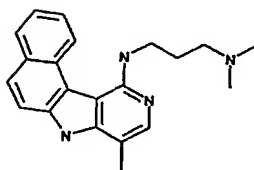
C86



7-(3-Dimethylamino-propylamino)-10,11-dimethyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol

10

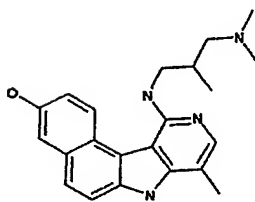
C87



N,N-Dimethyl-N'-(8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine

15

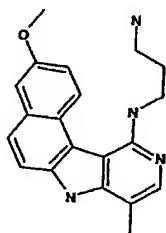
C88



11-(3-Dimethylamino-2-methyl-propylamino)-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

20

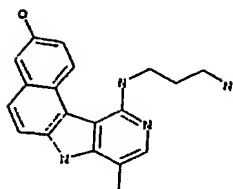
C89



N\*1\*-(3-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine

25

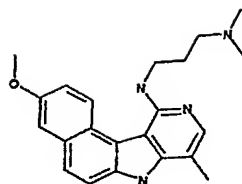
C90



11-(3-Amino-propylamino)-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol

5

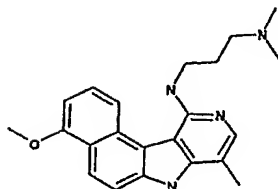
C92



N'-(3-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine

10

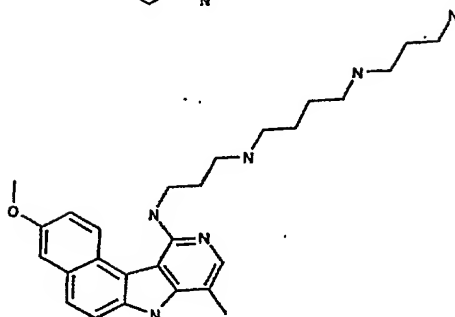
C93



N'-(4-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-dimethyl-propane-1,3-diamine

15

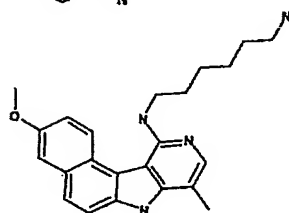
C94



N-(3-Amino-propyl)-N'-(3-(3-methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl)-butane-1,4-diamine

20

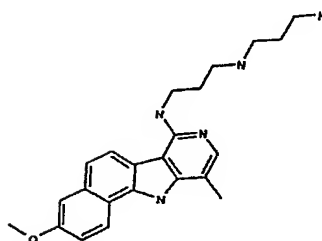
C95



N\*1'-(3-Methoxy-8-methyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine

25

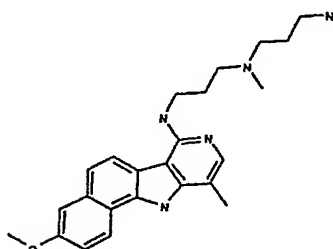
C96



N\*1'-[3-(3-Methoxy-10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine

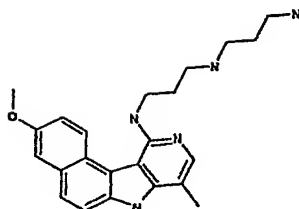
30

C97



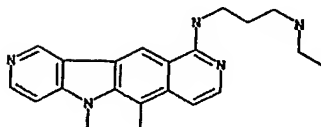
N\*1'-[3-(3-Methoxy-10-methyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N\*1'-methyl-propane-1,3-diamine

C98



N\*1\*-[3-(3-Methoxy-8-methyl-7H-benz  
o[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-  
propyl]-propane-1,3-diamine

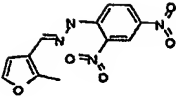
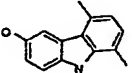

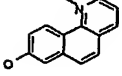
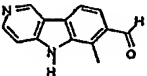
C99



N-(5,6-Dimethyl-5H-pyrido[3',4':4,5  
]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N  
'-ethyl-propane-1,3-diamine

Tableau 2 :

CODE des MOLECULES	FORMULE CHIMIQUE	NOMENCLATURE
A		6-(2-Dimethylamino-ethylamino)-benz o[c]phenanthridin-3-ol
B		1-(3-Dimethylamino-propylamino)-5-m ethyl-naphtho[2,3-g]isoquinoline-6, 11-dione
D		8-Pyrrolidin-1-yl-[1,2,4]triazolo[4 ,3-a]pyrazine
E		4-Chloro-2-methyl-5,6,7,8,9,10-hexa hydro-3,10-diaza-benzo[a]azulene
F		8-Hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-carbaz ol-1-one

G		N-(2,4-Dinitro-phenyl)-N'-(2-methyl-furan-3-ylmethylene)-hydrazine
H		5,8-Dimethyl-9H-carbazol-3-ol
I		5-Methoxy-4-methyl-4a,5-dihydro-2H-isoquinolin-1-one
J		1-Methyl-benzo[h]quinolin-8-ol
K		6-Methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole-7-carbaldehyde

Le Tableau 1 représente les composés selon l'invention et le Tableau 2 les composés testés ayant une structure chimique différente des composés selon l'invention.

Le premier type de pré-messager correspond au Minx dérivé d'un transcrit d'adénovirus et dont l'épissage est constitutif (Zillmann, M. et al. (1988), Gel electrophoretic isolation of splicing complexes containing U1 small nuclear ribonucleoprotein particles. Mol.Cell Biol. 8, 814-821). Ce pré-messager est obtenu sous forme radioactive par transcription in vitro selon un protocole fourni par la société Promega en utilisant 1 µg de plasmide linéarisé, 20 unités de la polymérase SP6 et 5 µM [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P] UTP dans un volume de réaction de 25 µl.

50 fmoles de ce transcrit sont utilisées pour des réactions d'épissage standard contenant dans 20 µl : 10 mM Triéthanolamine pH 7,9 ; 50 mM KCl, 0,1 mM EDTA ; 10% glycérol ; 0,5 mM DTT ; 20 mM créatine phosphate ; 2,5 mM ATP ; 2,5 mM MgCl<sub>2</sub> et 6% polyvinylalcool. On laisse incuber les réactions pendant 1h à 30°C.

Pour tester l'effet des composés selon l'invention, 1 µl de la dilution adéquate de chaque composé est ajouté au début de la réaction sous forme d'une

solution soluble dans du DMSO 10%.

Les ARNs produits au cours de la réaction d'épissage sont extraits, analysés sur un gel dénaturant de polyacrylamide 7% puis révélés par autoradiographie. Un exemple de l'inhibition de l'épissage du transcrit Minx obtenu avec 10  $\mu$ M du composé C<sub>2</sub> (piste 4) est présenté sur la Figure 1.

Le second type de pré-messager M3S1 est dérivé du gène de la Béta-Globine humaine (Labourier, E. et al. (1999), Antagonism between RSF1 and SR proteins for both splice-site recognition in vitro and Drosophila development. Genes Dev. 13, 740-753) et son épissage est strictement dépendant d'une séquence auxiliaire ESE reconnue de manière spécifique par la protéine SR ASF/SF2. Les conditions de transcription, d'épissage et d'analyse des produits de ce pré-messager sont identiques à celles utilisées pour le pré-messager Minx.

Un exemple de l'inhibition de l'épissage de M3S1 obtenu avec 10  $\mu$ M des composés C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>14</sub> (pistes 4, 5 et 12) est présenté sur la Figure 2.

L'activité des produits a également été testée dans des réactions de formation de complexes d'épissage in vitro (Figure 3) comme décrit dans Pilch B. et al. (Specific inhibition of serine- and arginine-rich splicing factors phosphorylation, spliceosome assembly, and splicing by the antitumor drug NB-506. Cancer Res.2001. 61, 6876-6884).

Les réactions d'épissage du transcrit M3S1 en présence des différents composés selon l'invention réalisées dans les mêmes conditions que celles décrites pour la Figure 1 sont arrêtées après 30 minutes d'incubation par addition d'héparine et de glycérol à une concentration finale de 1 mg/ml et 15%, respectivement. Les complexes d'épissage sont séparés sur un gel d'acrylamide 5% non dénaturant et sont révélés par autoradiographie.

comprise entre 10  $\mu$ M et 50  $\mu$ M.

Exemple 2 : Inhibition in vivo de l'épissage ESE-dépendant de l'ARNm de la GFP (Green Fluorescent Protein)

5 Afin de tester l'efficacité des dérivés d'indole *ex vivo*, des lignées cellulaires HeLa de fibroblastes ont été établies exprimant de façon stable un transgène correspondant à la GFP dont la séquence a été interrompue par une séquence ESE flanquée de deux introns identiques du gène de la Béta-Globine humaine décrit dans l'exemple 1 (voir Fig. 4A).

10 Pour détecter les ARN messagers issus de l'épissage de ce gène, la technique de RT-PCR a été utilisée avec des amorces dans la séquence GFP de part et d'autre de l'ESE et les produits de PCR ont été analysés sur gel d'agarose.

Dans presque toutes les lignées établies, un seul fragment de 250 paires de bases (pb) est amplifié par PCR (Fig. 5A, pistes 2 et 3) et il correspond à un ARN  
15 messager qui a inclus l'ESE entre les deux séquences GFP.

Le résultat indique que l'ESE a un effet dominant et l'ARN messager produit après épissage contient les deux parties de la GFP interrompues par l'ESE (Fig. 4A, GFP-ESE-GFP).

A l'inverse, le traitement des cellules par des dérivés d'indole C<sub>28</sub> (piste 4) et  
20 C<sub>14</sub> (piste 5) fait apparaître un fragment de 194 pb, au détriment du fragment 250 pb, qui ne contient plus de séquence ESE entre les séquences GFP, démontrant ainsi que certains dérivés d'indole selon l'invention peuvent supprimer l'effet des ESE dans les cellules.

Certains composés représentés dans le Tableau 1 ont été testé à une  
25 concentration au moins égale à 1  $\mu$ M et se sont avérés inefficaces dans ce test à cette concentration puisqu'ils n'ont pas induit un changement dans le profil d'épissage du transgène GFP-ESE.

Néanmoins, on peut signaler que l'ESE du transgène GFP-ESE utilisé dans les expériences décrites ci-dessus est spécifique de la protéine SR SF2/ASF et il est  
30 tout à fait probable que les autres composés selon l'invention représentés dans le Tableau 1 soient capables d'influencer l'épissage contrôlé par d'autres types d'ESE spécifiques des autres protéines SR (SC35, 9G8, SRp55, SRp40 ou SRp75). Cette

hypothèse est conforté par les résultats d'épissage in vitro représentés dans le tableau 3 ci-après qui indiquent que les composés C16, C19, C42, C50, C57, C76, C77, C78, C79, C80, C82, C85, C87, C88, C93 et C95 inhibent spécifiquement l'activité de la protéine SRp55. La présente invention englobe donc l'utilisation des composés dérivés d'indole pour le traitement des maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage, soit consécutifs, soit dépendants de séquences régulatrices ESE, ISE, ESS ou ISS.

Tableau 3 :

10

15

20

25

	SF2	SRP55
C1	++++	++++
C2	++++	--
C3	++++	----
C5	++++	----
C8	++++	----
C9	++++	----
C10	----	----
C11	+/-	----
C12	++++	++++
C13	++++	/
C14	++++	++++
C15	----	----
C16	+/-	++++
C17	----	----
C18	----	----
C19	+/-	++++

5	C24	----	----
	C25	----	----
	C26	++++	----
	C27	----	----
	C28	+/-	----
10	C29	++++	++++
	C30	++++	++++
	C31	++++	++++
	C32	++++	++++
	C33	++++	++++
15	C34	++++	----
	C35	++++	----
	C36	++++	++++
	C37	++++	++++
	C38	++++	++++
20	C39	++++	++++
	C40	++++	++++
	C41	++++	++++
	C42	---/+	+++
	C43	++++	++++
25	C44	++++	----
	C45	++++	----
	C46	++++	++++
	C47	++++	---
	C48	++++	++++
30	C49	++++	++++
	C50	----	++++
	C51	++++	----
	C52	++++	++++
	C53	++++	++++
	C54	++++	+++



5	C55	+/-	+++
	C56	++++	+++
	C57	----	++++
	C58	++++	----
	C59	+++++	++++
10	C60	+++++	++++
	C61	+++++	++++
	C62	+++++	++++
	C64	++++	++++
	C65	++++	++++
15	C66	++++	++++
	C67	++++	++++
	C68	+/-	----
	C69	++++	++
	C70	+/-	----
20	C71	+/-	----
	C72	+/-	----
	C73	++++	----
	C74	++++	++
	C75	++++	+++
25	C76	+/-	+++
	C77	----	+
	C78	----	+
	C79	----	++
	C80	+/-	++
	C81	++++	+++
	C82	----	++

5

10

15

20

25

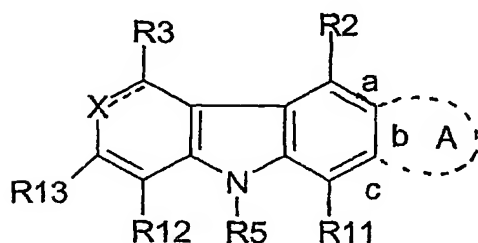
30

C87	+/-	++
C88	+/-	++
C89	++++	+++
C90	++++	---
C91	++++	---
C92	++++	---
C93	+/-	++++
C94	++++	++++
C95	+/-	++++
C96	++++	++++
C97	++++	---
C98	++++	++
C99	++++	/

## REVENDICATIONS

1. Utilisation de composés dérivés d'indole tels que dérivés de benzo-indole ou de pyrido-indole correspondant à la formule I suivante :

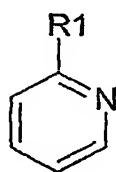
5



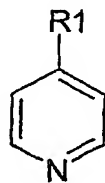
Formule I

lorsque le cycle A est en position b : X représente N, NR<sub>4</sub> ou CR<sub>4</sub>

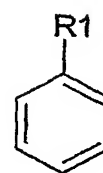
et le cycle A correspond à



ou



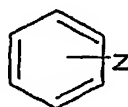
ou



10

lorsque le cycle A est en position a ou c : X représente N

et le cycle A correspond à



15 dans laquelle:

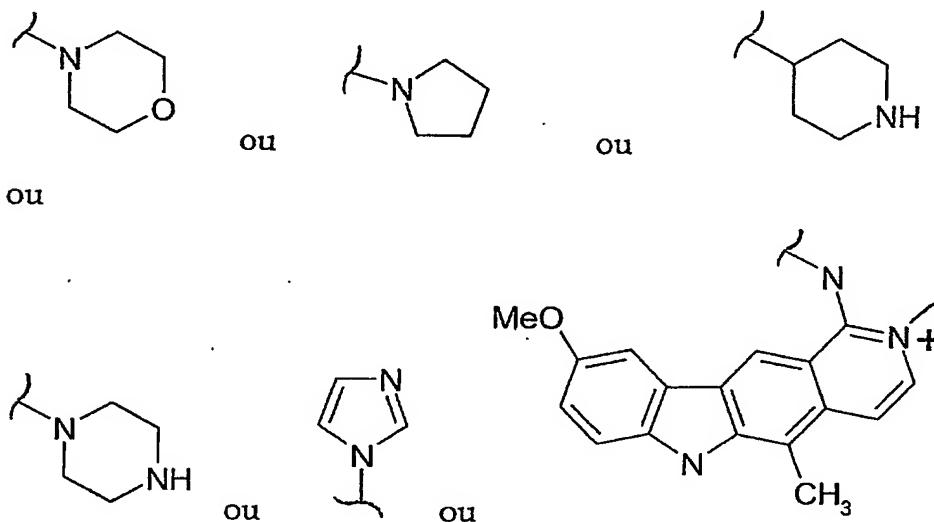
X représente N, CR<sub>4</sub> ou NR<sub>4</sub>,

== représente une double liaison lorsque X représente CR<sub>4</sub> ou NR<sub>4</sub>, et représente une simple liaison lorsque X représente N.

où R6 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle de C1 à C3 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, et

R7 représente :

- un atome d'hydrogène,
- 5 • un cycle en C6, saturé ou insaturé, comportant éventuellement un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles en C1 à C3, ou
- un groupement alkyle de C1 à C13 linéaire ou ramifié et/ou insaturé, dans lequel un ou plusieurs atomes de carbone peut être substitué par un atome
- 10 d'azote et étant éventuellement substitué par un groupement tel que :



ledit groupement étant éventuellement substitué par un groupement alkyle en C1 à C3 lui-même éventuellement substitué par un groupement amine,

- 20 • un groupement -NH-R8
- où R8 représente un groupement alkyle-N-R9R10
- où le groupement alkyle représente un groupement de C1 à C13 éventuellement insaturé et/ou substitué par un groupement alkyle en C1 à C3 et/ou un groupement hydroxyle,

R9 et R10 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C1 à C4 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxyle et/ou oxo,

R2 représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou un groupement –  
5 NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

R3 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène tel que F, Cl, Br, I, ou un groupement méthyle, amine ou méthoxyméthyle ou -NH-R8 tel que défini précédemment,

R4 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle ou alkyle en C1-C6  
10 ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle,

R5 représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou méthoxyméthyle,

Z représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle ou méthoxy ou –  
O(C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)C=O(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>),

R11 et R12 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou  
15 un groupement alkyle en C1-C3,

R13 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et

les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés, leurs isomères et/ou mélanges de ceux-ci,

pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques  
20 résultant de l'altération des processus d'épissage.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de benzo-indole sont des dérivés de pyrido-carbazole, et dans la formule I, lorsque X représente CR<sub>4</sub>, le cycle A représente

25



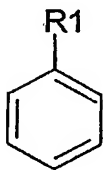
R3 représente un atome d'hydrogène,

R4 représente un groupement hydroxy ou un groupement méthoxy éventuellement substitué par un groupement phényle,

R13 représente un atome d'hydrogène, et

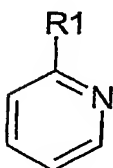
- 5 R2, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 et R12 sont tels que définis dans la revendication 1.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de benzo-indole sont des dérivés de benzo-carbazole, et dans la formule I, lorsque X  
10 représente CR4, le cycle A représente

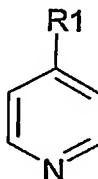


- 15 R1 représente -NH-R8,  
R2 représente un groupement méthyle,  
R3 représente un atome d'hydrogène,  
R4 représente un groupement hydroxyle ou méthoxy,  
R12. et R11 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou  
20 un groupement méthyle,  
R13 représente un atome d'hydrogène, et  
R5, R8, R9 et R10 sont tels que définis dans la revendication 1.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de  
25 pyrido-indole sont des dérivés de pyrido-pyrrolo-isoquinoline, et dans la formule I, lorsque X représente N ou NR4  
le cycle A représente



ou



R1 représente un atome de chlore, un groupement amine, -N-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NH-R<sub>8</sub>,

R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

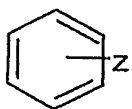
R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement NH-R<sub>8</sub>,

5 R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

R5 et R11 représentent un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, et

R6, R7, R8, R9, R10, R12 et R13 sont tels que définis dans la revendication 1.

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de  
10 pyrido-indole sont des dérivés de benzo-pyrido-indole, et dans la formule I, lorsque X représente N ou NR<sub>4</sub>, le cycle A représente



R3 représente un atome de chlore, un groupement amine, un groupement -NH-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NH-R<sub>8</sub>,

15 R4 représente un atome d'hydrogène,

R5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

R2 et R11, lorsqu'ils sont représentés, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

R13 représente un atome d'hydrogène, et

20 Z, R6, R7, R8, R9, R10 et R12 sont tels que définis dans la revendication 1.

6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :

- la N<sup>+</sup>-(9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N-
- 25 diméthyl-amine-1,3-fluorine.

- la 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b] carbazole-1-carbaldéhyde oxime,
- la N'(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5    • N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N\*1\*,N\*1\*-Diéthyl-N\*4\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
- 10    • la N,N-diméthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium,
- 15    • la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine.
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
- 20    • l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- l'acide N-éthyl-N(3-6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl]-succinamique,
- 25    • le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- le 2-{(2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino-éthanol,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 30    • la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,



- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
- N\*1\*-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5    • le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N\*1\*-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10   • la N\*3\*-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N\*1\*,N\*1\*-diéthyl-butane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- 15   • la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 20   • la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3'4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine,
- 25   • la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine.

- la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
- le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-diol,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 10 • la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine,
- la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-butane-1,4-diamine,
- 15 • le 8-méthyl-11-(3-méthylamino-propylamino)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 20 • la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*,N\*10\*-Bis-(3-diéthylamino-propyl)-3,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine,
- 25 • la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- 30 • la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-9-ol,
- la -(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 5 • l'ester éthylique de l'acide 5-(7-chloro-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-yloxy)-pentanoïque,
- la N'-(10,11-diméthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- 10 • la N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-10,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- 15 • le 1-(3-diméthylamino-propylamino)-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25 • le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- le 7-(3-diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-pyrido[4,3-b]indol-3-ol,

- la N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol,
- 5 • la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 10 • la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 20 • la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 30 • la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,

- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3]indol-3-ol,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane,
- 10 • la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
- 15 • la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N\*1\*-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine.

25 7. Utilisation selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :

a) la 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3]indol-3-ol,

b) la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,

c) la 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,

d) la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,

e) le N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane,

f) la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

g) la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,

h) la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,

i) la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,

j) la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N\*1\*-méthyl-propane-1,3-diamine,

k) la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,

l) la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine.

- la N'(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-11-yl)-N,N-diméthylpropane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)propane-1,3-diamine,
- 5 • l'allyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- l'iodure 9-méthoxy-1-[6-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-hexylamino]-2,5-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-2-ium,
- la N\*1\*,N\*1\*-Diéthyl-N\*4\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,4-diamine,
- 10 • la {3-[4(3-amino-propyl)-pipérazin-1-yl]-propyl}-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-15 pipéridin-4-yl)-amine,
- l'acide N-éthyl-N-[3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propyl]-succinamique,
- le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la N'-(9-benzyloxy-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-20 N,N-diéthylpropane-1,3-diamine,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-6-méthoxyméthyl-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-4,6-dihydro-3H-pyrido[4,3-b]carbazole,
- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-25 ol,
- la N\*1\*-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-9-méthoxy-5,6,11-triméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 30 • la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carbonitrile,

- le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
- la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine,
- la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- 5 • la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-pentane-1,5-diamine,
- la N\*1\*-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-hexane-1,6-diamine,
- 10 • la N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-éthane-1,2-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
- 15 • le 3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propane-1,2-diol,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- 20 • la décyl-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-amine,
- le 1-diéthylamino-3-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-ylamino)-propan-2-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
- 25 • la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine.

• le 1-(3-diéthylamino-propylamino)-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol

la (9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(3-morpholin-4-yl-propyl)-amine

la N-éthyl-N'-(9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine

- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-11-méthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(7-méthoxy-5,11-diméthyl-10H-pyrido[2,3-b]carbazol-4-yl)-propane-1,3-diamine.

5

8. Utilisation selon les revendications 1 et 3, caractérisée en ce que le composé est :

- la N'-(2-méthoxy-6,11-diméthyl-5H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine.

10

9. Utilisation selon les revendications 1 et 4, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :

- la 10-chloro-2,6-diméthyl-2H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline,
- N'-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- l'acide N-éthyl-N(3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)-propyl)-succinamique,
- le 2-((2-hydroxy-éthyl)-[3-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-ylamino)propyl]-amino-éthanol,
- la N,N-diéthyl-N'-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-éthane-1,2-diamine,
- N\*1\*-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N\*3\*-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N\*1\*,N\*1\*-diéthyl-butane-1,3-diamine,
- la N-(6,11-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrido[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,



- la N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- la (3-imidazol-1-yl-propyl)-(6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-amine,
- 5 • la 6-méthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-11-ylamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,11-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*,N\*10\*-Bis-(3-diéthylamino-propyl)-3,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline-1,10-diamine,
- 10 • la N'-(10,11-diméthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(11-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- 15 • la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-3,9,11-triaza-benzo[b]fluoren-6-yl)-propane-1,3-diamine,
- N-(5,6-diméthyl-5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolin-10-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine.
- 20
- 10. Utilisation selon les revendications 1 et 5, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :
- la N-(5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3]indol-1-yl)-N'-éthyl-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-5H-benzo[f]pyrido[4,3-b]indol-1-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-éthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 5 • 11-(3-diméthylamino-propylamine)-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N'-(3-méthoxy-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-8-éthyl-3-méthoxy-7-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 10 • le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-2-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-propylamino)-7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 15 • la 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- 20 • la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
- la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 25 • le 7-(3-diéthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- 30 • la 4-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamine,
- la N,N-diéthyl-N'-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,

- la N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- le 7-(3-(diméthylamino-propylamino)-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
- 5 • la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- 10 • la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
- le 11-(3-amino-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-3-ol,
- la N\*1\*-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
- le N'-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane,
- 15 • la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
- la N-(3-amino-propyl)N'-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]butane-1,4-diamine,
- 20 • la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine,
- la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine,
- la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-ylamino)-propyl]-N\*1\*-méthyl-propane-1,3-diamine,
- 25 • la N\*1\*-[3-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-ylamino)-propyl]-propane-1,3-diamine.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé est choisi dans le groupe constitué par :
- la (9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2,2,6,6-tétraméthyl-pipéridin-4-yl)-amine,
  - 5 • le 5,11-diméthyl-1-(3-méthyl-butylamino)-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-9-ol,
  - la (9-méthoxy-5-méthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine,
  - la N,N-diéthyl-N'-(9-méthoxy-5,6-diméthyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-yl)-éthane-1,2-diamine,
  - 10 • la -(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N'-méthyl-propane-1,3-diamine,
  - la 7-(3-diéméthylamino-propylamino)-10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-4-ol,
  - la N'-(2-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-15 propane-1,3-diamine,
  - la N'-(10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-diéthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N'-(7,8-diméthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - 20 • la N,N-diméthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N,N-diéthyl-N'-(10-méthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-propane-1,3-diamine,
  - la N'-(4-méthoxy-10,11-diméthyl-11H-benzo[g]pyrido[4,3-b]indol-7-yl)-N,N-25 diméthyl-propane-1,3-diamine,
  - la N,N-diméthyl-N'-(8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-propane-1,3-diamine,
  - le 11-(3-diméthylamino-2-méthyl-propylamino)-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3]indol-3-ol,
  - 30 • la N'-(4-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-N,N-diméthyl-propane-1,3-diamine,

- la N\*1\*-(3-méthoxy-8-méthyl-7H-benzo[e]pyrido[4,3-b]indol-11-yl)-hexane-1,6-diamine.

12. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les processus  
5 d'épissage sont soit constitutifs, soit dépendants de séquences régulatrices ESE, ISE, ESS ou ISS.

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que les processus  
10 d'épissage sont soit constitutifs, soit dépendants de séquences régulatrices ESE.

14. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les maladies  
génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage sont notamment le  
syndrome de frasier, la démence fronto-temporale, le parkinson lié au chromosome  
17, l'encéphalopathie, la mucoviscidose atypique, des neuropathologies, et certains  
15 cancers dans lesquelles le processus global de l'épissage est affecté.

15. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit médicament  
comprend également un excipient permettant de formuler les composés selon la  
formule I.

20

16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que ledit  
médicament se présente sous forme solide ou liquide pour être préparé et administré  
par voie intraveineuse.

25

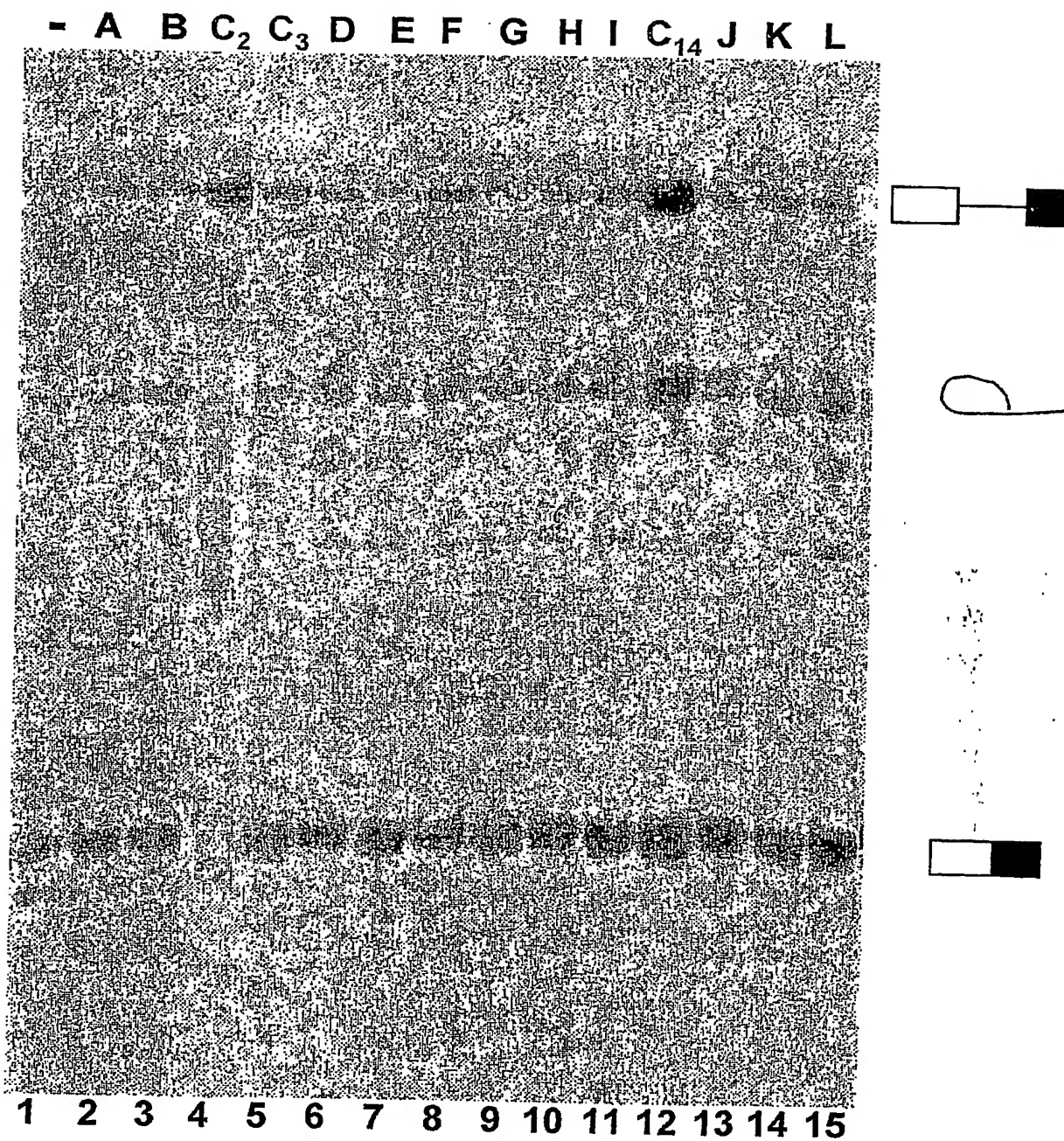
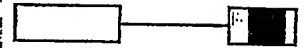
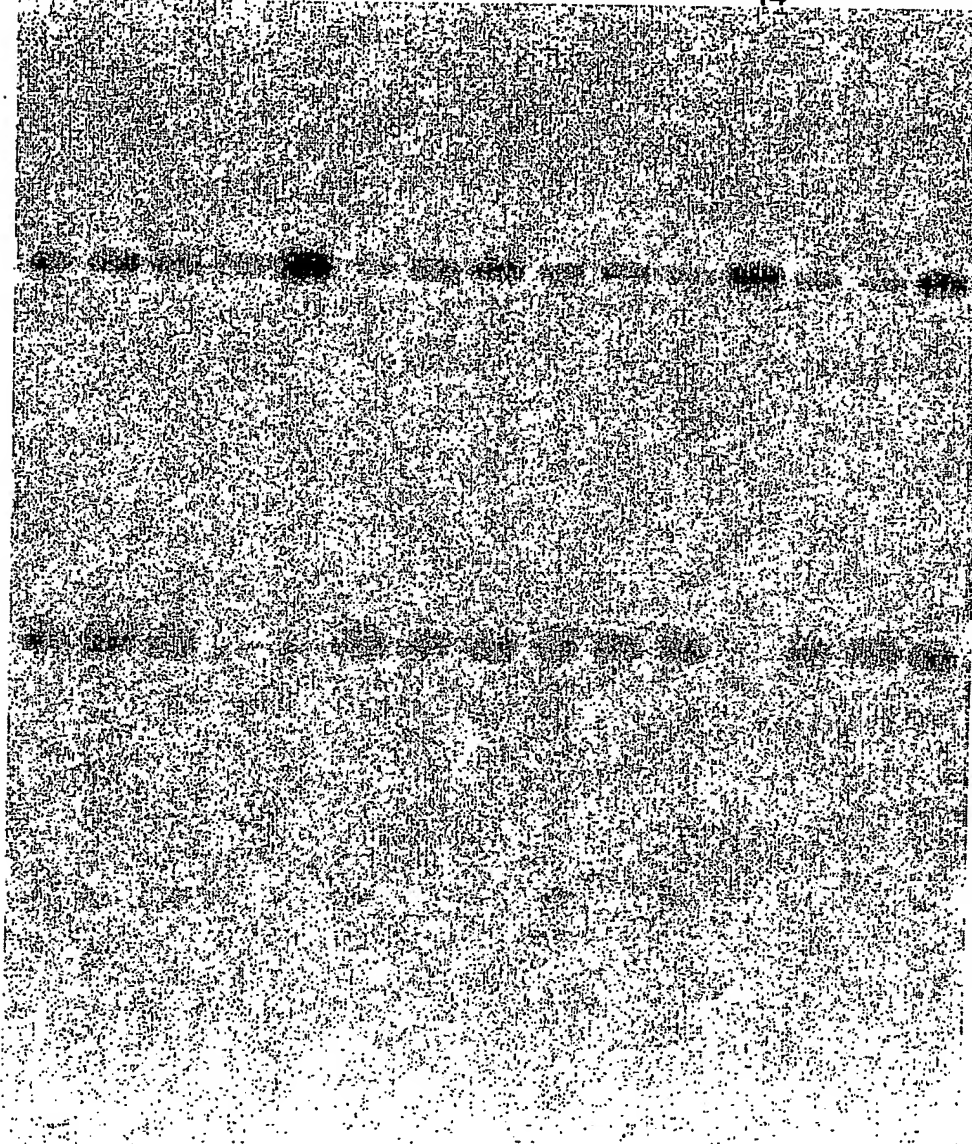


Figure 1

- A B C<sub>2</sub> C<sub>3</sub> D E F G H I C<sub>14</sub> J K L



DP

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

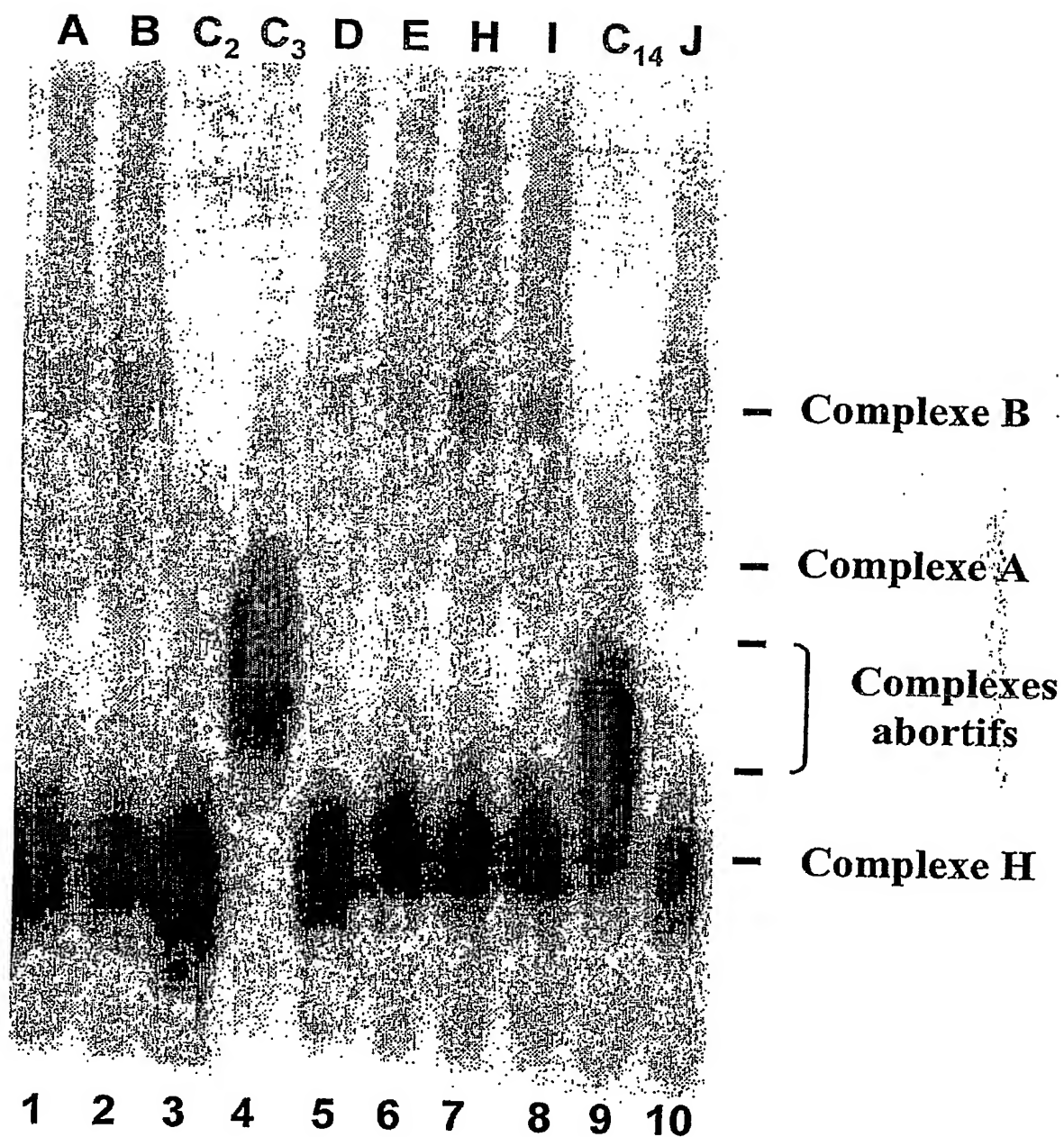
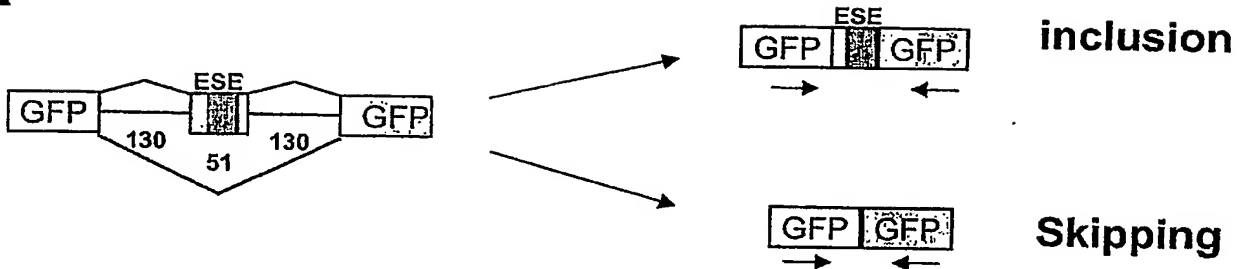


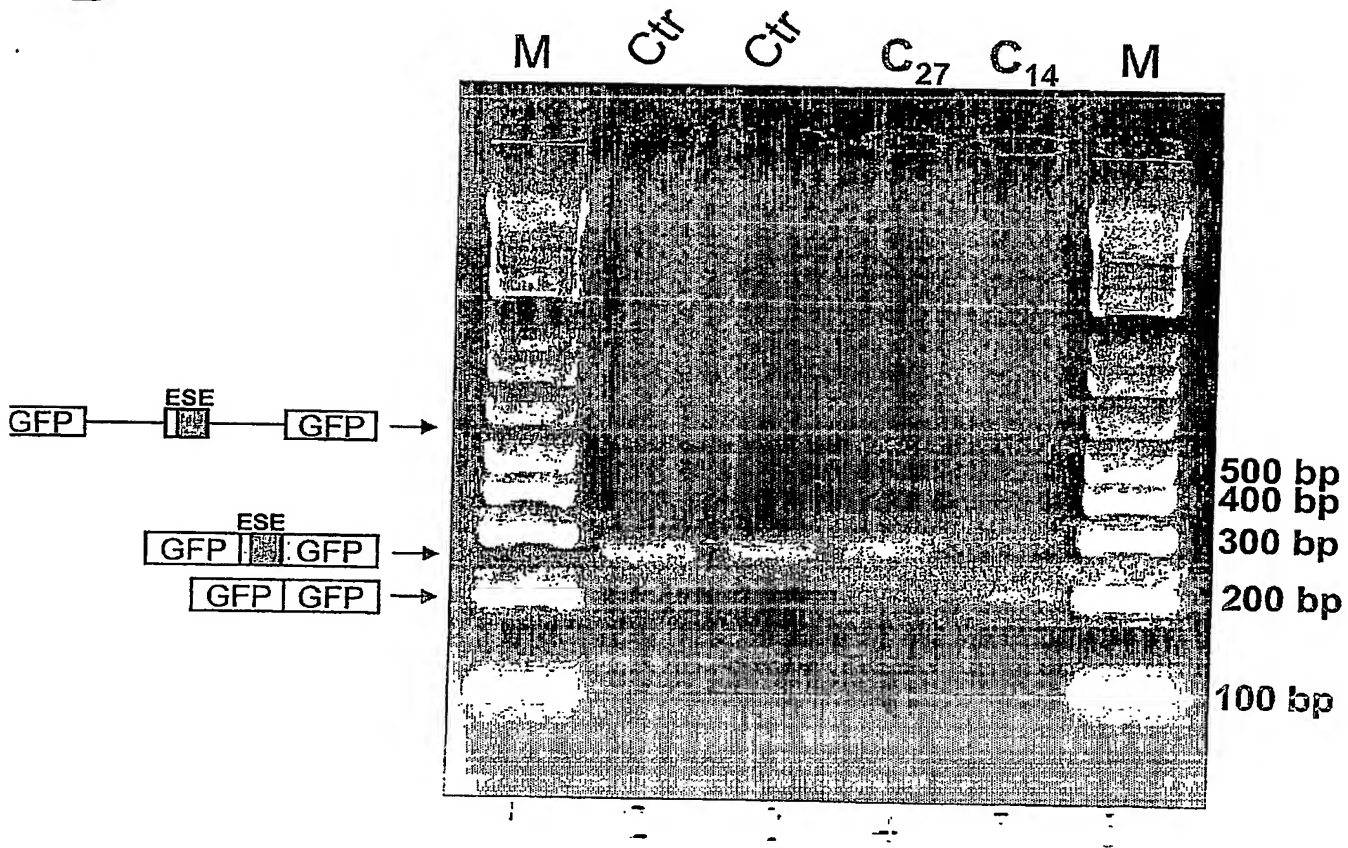
Figure 3



**A**



**B**



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1 / 1

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>	241125 D21334 AD
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>	040973
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)	

Utilisation de composés dérivés d'indole pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de maladies génétiques résultant de l'altération des processus d'épissage

**LE(S) DEMANDEUR(S) :**

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) : 3, rue Michel Ange 75016 PARIS  
- FRANCE  
UNIVERSITE MONTPELLIER II Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5 FRANCE

**DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :**

<b>1</b>	Nom		
	Prénoms		
Adresse	Rue	TAZI Jamal	
	Code postal et ville	4, rue Condorcet	
Société d'appartenance (facultatif)		34830 CLAPIERS	
<b>2</b>	Nom		
	Prénoms		
Adresse	Rue	SORET Johann	
	Code postal et ville	5, Chemin des lauzières	
Société d'appartenance (facultatif)		34820 TEYRAN	
<b>3</b>	Nom		
	Prénoms		
Adresse	Rue	JEANTEUR Philippe	
	Code postal et ville	16, Chemin du Rapatel	
Société d'appartenance (facultatif)		34980 MONTEFERRIER	

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

**DATE ET SIGNATURE(S)**  
**DU (DES) DEMANDEUR(S)**  
**OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)

J. WARCOIN  
307.204  
RMS4

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**